

# Eritema elevatum diutinum asociado a crioglobulinemia mixta esencial

Alejandra Sturlese<sup>1</sup>, Estefanía Cesaroni<sup>2</sup>, Ariel Sehtman<sup>3</sup>, Mario Marini<sup>4</sup> y Miguel Allevato<sup>5</sup>

## RESUMEN

El eritema elevatum diutinum (EED) es una forma infrecuente de vasculitis leucocitoclásica cutánea crónica de etiología desconocida. Desde el punto de vista clínico se observan lesiones papulosas, placas y nódulos persistentes, de color eritematovioláceo, pardo o amarillento, localizadas en forma simétrica en áreas de extensión de extremidades especialmente sobre las articulaciones. A nivel histopatológico se evidencia una vasculitis leucocitoclásica neutrofílica acompañada de fibrosis concéntrica.

**Palabras clave:**  
eritema elevatum diutinum - vasculitis leucocitoclásica - crioglobulinemia - dapsona.

Se asocia a diversas entidades, entre ellas enfermedades infecciosas, hematológicas, colagenopatías y neoplasias malignas.

Presentamos a una mujer de 22 años de edad con EED asociado a crioglobulinas en suero.

## ABSTRACT

Erythema Elevatum Diutinum (EED) is an uncommon chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis of unknown etiology. Clinically, it consist of persistent bilateral, symmetrical and periarticular erithematous and purpuric, brownish or yellowish papules, plaques and nodules usually over the dorsal aspect of the joints. Histologic findings. neutrophilic leukocytoclastic vasculitis and concentric fibrosis.

**Key words:**  
Erythema Elevatum Diutinum - leukocytoclastic vasculitis - cryoglobulinemia - dapsona.

It has been associated with infectious diseases, hematological disorders, collagen diseases and carcinomas.

We report a 22 years old woman with EED and cryoglobulinemia.

<sup>1</sup> Médica cursista de la Carrera de Médico especialista en Dermatología (UBA).

<sup>2</sup> Jefa de Residentes y Concurrentes programáticos.

<sup>3</sup> Jefe de Becarios y Cursistas.

<sup>4</sup> Profesor Titular a cargo de la cátedra (UBA).

<sup>5</sup> Jefe de División.

Hospital de Clínicas "José de San Martín" Cátedra y División Dermatología.

Av. Córdoba 2351. Ciudad de Buenos Aires.

catedradermatologia@hotmail.com

Recibido: 6-6-2010.

Aceptado para publicación: 9-7-2010.

## ► INTRODUCCION

El eritema elevatum diutinum (EED) o eritema elevado persistente (EEP) es una dermatosis crónica poco frecuente, que se caracteriza por placas y tubérculos eritematovioláceos, pardos o amarillentos e histológicamente por una vasculitis leucocitoclásica fibrosante. Las lesiones suelen tener una disposición simétrica y localizar preferentemente sobre las superficies extensoras de las extremidades, en especial a nivel de las articulaciones<sup>1,2</sup>.

Fue descrita por Hutchinson en 1878 y 1888<sup>3</sup> y por Bury en 1889<sup>4</sup>. En 1894, Radcliffe-Crocker y Williams<sup>5</sup> propusieron el término de “eritema elevatum diutinum”.

“Elevatum” y “Diutinum”, ambos términos de origen latino, hacen referencia a su característica de tener lesiones sobreelevadas y un curso crónico, persistentes en el tiempo. Esta tendencia a la cronicidad es lo que diferencia al EED del resto de las vasculitis leucocitoclásicas<sup>6</sup>.

Su asociación a otros procesos patológicos, como enfermedades hematológicas, autoinmunes o infecciones, obliga a la realización de exploraciones complementarias exhaustivas que los descarten<sup>7,8</sup>.



Figura 1

## ► CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino, de 22 años de edad.

**Antecedentes de enfermedad actual:** presenta una dermatosis eritematosa, dolorosa, localizada en ambas piernas, dorso de manos a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas y en ambos codos, de 4 años de evolución, que cursa con brotes. Con el tiempo las lesiones evolucionaron a placas eritematovioláceas a nivel de ambos tendones de Aquiles. Se acompañaban de artralgias y empeoramiento en invierno tras la exposición al frío.

Recibió como tratamiento corticoides orales sin mejoría.

**Antecedentes personales:** intervención quirúrgica en la infancia por hiperplasia nodular focal hepática.

**Examen físico:** máculas y pápulas purpúricas que confluyen y forman placas de 2 mm a 5 cm de diámetro (Fig. 1), distribuidas de forma bilateral y simétrica en extremidades inferiores. A nivel del tendón de Aquiles se observan placas de color pardo-violáceo, de consistencia dura (Fig. 2). Areas extensas hiperpigmentadas residuales en ambas piernas y en codos (Fig. 3).



Figura 2



Figura 3

**Estudios complementarios:** hemograma, coagulograma, glucemia, función renal y hepática, proteinograma electroforético, complemento y factor reumatoideo: normales. Serologías (ASTO, VHB, VHC, VIH) negativas. Crioglobulinas en sangre a las 48 hs, 72 hs y hasta el séptimo día: positivas. Dosaje y cuantificación de la enzima glucosa 6 fosfato dehidrogenasa: normal.

**Biopsias de piel:** pierna derecha: epidermis sin alteraciones, dermis papilar con proliferación de vasos de angiogénesis reactiva, dermis media con foco de infiltración neutrofilica perivascular. Talón izquierdo: epidermis sin alteraciones significativas, dermis con denso infiltrado inflamatorio histiocitario, linfocitario y polimorfonuclear rodeando estructuras vasculares. Se observa polvillo nu-

clear y necrosis fibrinoide parietocapilar. Diagnóstico: vasculitis leucocitoclásica (Dra. Juárez) (Figs. 4 y 5).

**Diagnóstico:** eritema elevatum diutinum asociado a crioglobulinemia.

**Tratamiento:** dapsona 100 mg/día.

**Evolución:** desaparición de las lesiones purpúricas y disminución de las placas de la zona del tendón de Aquiles a las 4 semanas de tratamiento (Figs. 6, 7 y 8).

Se disminuye la dosis a 3 tomas semanales durante 6 meses.

**Seguimiento:** a los 7 meses de seguimiento, sólo se observan máculas hiperpigmentadas residuales, de predominio en cara anterior de ambas piernas (cara pretibial). Crioglobulinas en sangre: negativas.

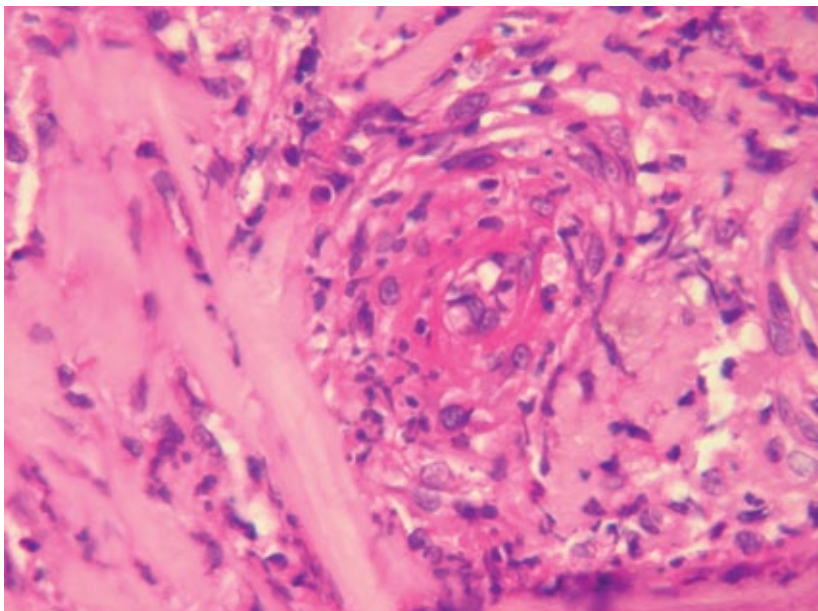


Figura 4

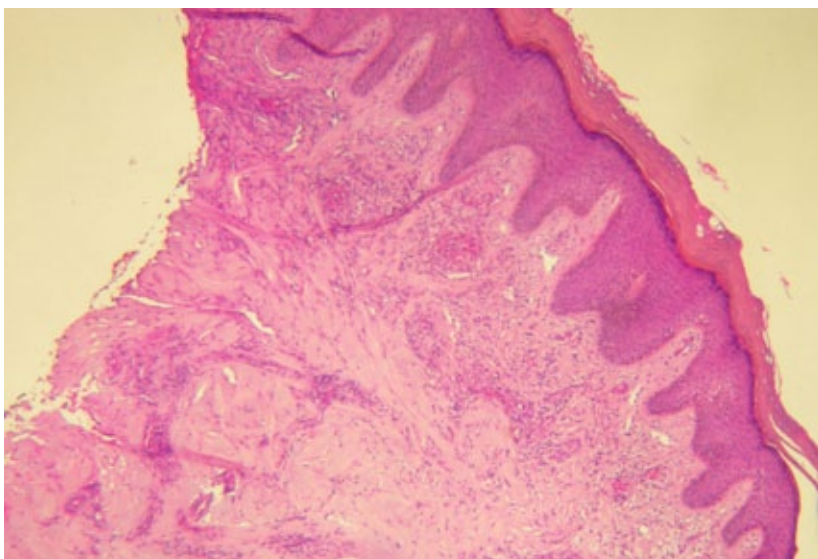


Figura 5

## ► DISCUSION

El EED o EEP es un cuadro cutáneo crónico y poco frecuente. Descrito por Hutchinson en 1878 y posteriormente en 1888 por la observación de cuatro pacientes mayores de 40 años que presentaban placas induradas eritemato-purpúricas de distribución simétrica. No sugirió nombre para esta entidad<sup>2,3</sup>.

Bury en 1889 publica el caso de una niña de 12 años con lesiones nodulares eritematosas localizadas en las extremidades, asociadas a albuminuria intermitente<sup>2,4</sup>.

En 1894, Radcliffe-Crocker y Williams<sup>2,5</sup> describieron a una niña de 6 años con presencia de nódulos violáceos a rojo oscuros, algunos salientes, localizados sobre las eminencias óseas de codos, rodillas, pies, dorso y palma de manos, glúteos y orejas. Esta paciente tenía además antecedentes reumáticos familiares. Estos autores introdujeron por primera vez el nombre de eritema elevatum diutinum y diferenciaron dos grupos: el tipo Hutchinson que afectaba a varones de edad avanzada con lesiones diseminadas y persistentes, acompañados de anteceden-

tes de gota, y el tipo Bury observado en mujeres jóvenes con lesiones habitualmente resolutivas e historia familiar de gota o reumatismo. Creían que ambos tipos constituían dos fases de la enfermedad<sup>2</sup>.

Hubo varios intentos de ubicar nosológicamente al EED. Crocker y Williams<sup>2,5</sup> lo consideraron fibromas de origen inflamatorios análogos a los nódulos reumatoideos. En 1908 Little consideró al EED como una variante de granuloma anular, pero fue Della Favera en 1910 quien lo separó de éste al hallar una sustancia hialina perivascular que actualmente se considera una necrosis fibrinoide por hipersensibilidad<sup>2</sup>.

El EED aparece en la edad media de la vida. Su comienzo varía desde los 5 a los 75 años. Afecta por igual a ambos sexos, con discreto predominio en los varones pero en las mujeres tiende a surgir a edades más tempranas. No tiene incidencia familiar<sup>1,4</sup>.

Su **etiología** es desconocida. El hallazgo de actividad de C1q en el suero de algunos pacientes y su exacerbación por infecciones estreptocócicas sugiere una participación de complejos inmunes circulantes<sup>2</sup>. Se ha propuesto que



Figura 6



Figura 7



Figura 8

la vasculitis leucocitoclástica es iniciada por el depósito de inmunocomplejos en las vénulas postcapilares, activando así la cascada del complemento, atrayendo neutrófilos que contienen lisozima, colagenasa, mieloperoxidasa e hidrolasas ácidas<sup>6</sup>. La liberación de estas enzimas induce el depósito de fibrina dentro y alrededor de los vasos dérmicos pequeños. Cuando la infiltración por neutrófilos localizada se encuentra libre de obstáculos, puede potenciar aún más aumentos en la permeabilidad vascular y la quimiotaxis, produciendo en última instancia el daño tisular<sup>7</sup>. En nuestra paciente la presencia de crioglobulinas en sangre desarrolló una inflamación aguda de los pequeños vasos, dando una vasculitis leucocitoclástica.

**Clínica:** se manifiesta como pápulas eritemato-purpúricas y amarillentas que progresan formando placas que coalescen dando un aspecto irregular. La consistencia es blanda al inicio indurándose con el tiempo. En las lesiones muy edematosas es posible encontrar costras hemorrágicas e incluso ulceración, y en los estadios finales acompañarse de importante fibrosis<sup>8</sup>.

El cuadro es en general asintomático, sin embargo suelen presentar dolor y parestesias. Las lesiones pueden tornarse temporalmente más prominentes luego de la exposición al frío.

Se distribuyen de forma muy característica, con predilección por la superficie de extensión de las extremidades, asentando de forma simétrica sobre la piel que recubre las articulaciones. Las áreas más afectadas son el dorso de las manos, pies, codos, rodillas y glúteos<sup>9</sup>.

A diferencia de otras vasculitis leucocitoclásticas, el curso del EED es prolongado, presentando una fase final de involución fibrótica de años de evolución.

La imagen **histopatológica** más común es la vasculitis leucocitoclástica<sup>1</sup>. Sin embargo, el EED puede simular una dermatitis herpetiforme<sup>10</sup>, un dermatofibroma<sup>11</sup> o un granuloma anular<sup>12</sup>. La lesión de EED puede presentar un infiltrado neutrofilico limitado a la dermis papilar o en otros casos comprometer toda la dermis.

La correlación entre el tiempo de evolución de una lesión individual de EED y los hallazgos histopatológicos ha sido bien documentada. En etapas tempranas se observa vasculitis con un infiltrado inflamatorio a predominio

de polimorfonucleares y polivillo nuclear; en forma tardía, predomina el tejido de granulación y la fibrosis en forma de "catáfilas de cebolla". En algunas lesiones fibróticas antiguas se puede producir el depósito de material lipídico, primariamente de ésteres de colesterol<sup>10</sup>. Este fenómeno se denomina colesterosis extracelular, término utilizado para describir el proceso de reemplazo del infiltrado inflamatorio por tejido de granulación y material lipídico<sup>2</sup>.

El **diagnóstico diferencial histopatológico** se establece con el síndrome de Sweet, la dermatosis neutrofilica relacionada con el intestino y la dermatitis neutrofilica reumatoidea, entre otras<sup>10,13</sup>. Diagnósticos diferenciales clínicos: urticaria vasculitis, eritema multiforme, granuloma anular, otras vasculitis leucocitoclásticas, hemangioma esclerosante, xantogranuloma necrobiótico, xantomias, fibrohistiocitoma y sarcoma de Kaposi.

El **diagnóstico definitivo** de EED se basa en la clínica característica y debe ser confirmado por los hallazgos histopatológicos. Su naturaleza crónica y recurrente ayuda a distinguirlo de otras entidades con similitudes tanto clínicas como histológicas<sup>14</sup>.

Las lesiones pueden evolucionar a la resolución espontánea en 5 a 10 años. Para su tratamiento se han utilizado corticoides, niacinamida, tetraciclinas, cloroquina, sulfonas, colchicina y plasmaféresis como inductores de remisión. Son habituales las recaídas.

En nuestra paciente, el tratamiento elegido fue la dapsona a 100 mg/d, con disminución de la dosis al mes. Dada su buena evolución se pasó a tres veces a la semana durante 6 meses, obteniendo la desaparición de las lesiones cutáneas y la no aparición de nuevos brotes. Las crioglobulinas séricas se negativizaron.

Puede considerarse a la dapsona como el tratamiento de elección del EED. Esta inhibe la migración de los neutrófilos y la adhesión mediada por integrinas, sucesos alterados en esta afección<sup>15</sup>.

El EED ha sido descrito en asociación con múltiples enfermedades, en especial con las de origen hematológico, infecciones bacterianas (estreptococcias y por *Escherichia coli*) o virales crónicas (herpes, hepatitis B o el VIH), autoinmunitarias y neoplasias no hematológicas<sup>14</sup>.

Entre las enfermedades hematológicas se asocia a la leu-

cemia de células vellosas, la policitemia vera, el síndrome hipereosinofílico, la paraproteinemia por Ig A, precedida por el EED en 7,8 años de promedio<sup>16</sup>. Para algunos autores la gammapatía monoclonal puede ser un activador de inmunocomplejos, para otros, es sólo un marcador de enfermedad<sup>6</sup>.

También se lo ha descrito asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, pioderma gangrenoso, policondritis recidivante, diabetes mellitus tipo I<sup>17</sup>, artritis reumatoidea, lupus eritematoso y vasculitis de Wegener.

En nuestra paciente se asoció a crioglobulinemia mixta esencial. Sus lesiones empeoraban tras la exposición al frío, tornándose temporalmente más prominentes. Esta asociación fue descrita en 1977, destacándose que el depósito de los inmunocomplejos se observa en áreas susceptibles a la presión externa y a la estasis, preferentemente en sitios donde existe daño capilar, lo que facilita la adhesión al endotelio. Con la formación de las crioglobulinas, el sistema de complemento es activado y da lugar a la formación de anafilotoxinas C3a y C5 que luego causan una reacción tipo urticariana<sup>7</sup>. Debido a su gran tamaño, el inmunocomplejo es depositado a un nivel más profundo en la dermis, lo que se traduce en la clínica como placas infiltradas o tubérculo-nódulos.

Las artralgiás podrían corresponder al depósito de estos inmunocomplejos en las articulaciones<sup>15</sup>.

## ► CONCLUSION

Presentamos un caso de EED asociado a crioglobulinas, hecho infrecuente o escasamente comunicado en la bibliografía. Remarcamos la buena respuesta de la dermatosis a la dapsona y la falta de recidivas a 10 meses de seguimiento.

## ► BIBLIOGRAFIA

- Hannon, C.W.; Swerlick, R.: Vasculitis. En: Bologna, J.L.; Jorizzo, J.L.; Rapini, R.P.: *Dermatología* 1ª edición. Edit. Elsevier. Madrid; 2004; págs. 381-402.
- Tincopa, O.: Eritema Elevatum Diutinum. *Dermatol Peru* 1997; 7: 113-120.
- Hutchinson, J.: On two remarkable cases of symmetrical purple congestion of the skin in patches, with induration. *Br J Dermatol* 1888; 1: 10-5.
- Bury, J.S.: A case of erythema with remarkable nodular thickening and induration of the skin associated with intermittent albuminuria. *Illus Med News* 1889; 3: 145-149.
- Radcliffe-Crocker, H.; Williams, C.: Erythema elevatum diutinum. *Br J Dermatol* 1894; 6: 1-9.
- Dorsey, J.K.; Penick, G.D.: The association of hairy cell leukemia with unusual immunologic disorders. *Arch Intern Med* 1982; 142: 902-903.
- Morrison, J.G.; Hull, P.R.; Fourie, E.: Erythema elevatum diutinum, cryoglobulinemia, and fixed urticaria on cooling. *Br J Dermatol* 1977; 97: 99-104.
- Bordel, M.T.; Bassas, J.; Morales, A.M.; Tejerina, J.A.; Henar, M.; Miranda, A.: Eritema elevatum diutinum. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 316-320.
- Wilkinson, S.M.; English, J.S.; Smith, N.P.; Wilson-Jones, E.; Winkelmann, R.K.: Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 87-93.
- Yiannias, J.; el-Azhary, R.A.; Gibson, L.E.: Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 38-44.
- Caputo, R.; Alessi, E.: Unique aspects of a lesion of erythema elevatum diutinum. *Am J Dermatopathol* 1984; 6: 465-469.
- LeBoit, P.E.; Yen, T.S.; Wintroub, B.: The evolution of lesions in erythema elevatum diutinum. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 392-402.
- Sangüeza, O.P.; Pilcher, B.; Sangüeza, M.J.: Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 214-222.
- Wahl, C.E.; Bouldin, M.B.; Gibson, L.E.: Erythema elevatum diutinum: clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of six patients. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 397-400.
- Grabbe, J.; Haas, N.; Möller, A.; Henz, B.M.: Erythema elevatum diutinum – evidence for disease-dependent leukocyte alterations and response to dapsone. *Br J Dermatol* 2000; 143: 415-420.
- Stringa, O.; Pascutto, C.; Caifa, D.; Civitillo, C.: Eritema elevatum diutinum e infección por VIH. *Dermatol Argent* 2007; 13: 257-261.
- Di Giacomo, T.B.; Marinho, R.T.; Nico, M.M.: Erythema elevatum diutinum presenting with a giant annular pattern. *Int J Dermatol* 2009; 48: 290-292.

Dirección postal:

A. Sturlese

Lavalleja 876 2º A

1414 Ciudad Autónoma de Buenos Aires